

新生児の先天性代謝異常症の スクリーニング成績 —タンデムマスによるスクリーニングを中心として—

東京都予防医学協会母子保健検査部

はじめに

東京都予防医学協会(以下、本会)は、1974(昭和49)年から東京産婦人科医会(以下、医会/旧東京母性保護医協会)の協力を得て、新生児のろ紙血液を用いた先天性代謝異常症のスクリーニングを検査費受検者負担で開始した。当初はフェニルケトン尿症とホモシスチン尿症の2疾患についてスクリーニングを行っていたが、その後メープルシロップ尿症、ガラクトース血症およびヒスチジン血症の3疾患についても実施することになった。

1977年にはこの5疾患の新生児スクリーニング費用が公費化され、都道府県・政令市を実施主体として全国的に実施されるようになった。1993(平成5)年にはヒスチジン血症がスクリーニング対象疾患から除かれ4疾患となった。

東京都では2012年4月からタンデム質量分析法(タンデムマス法)が正式に導入され、先天性代謝異常症のスクリーニング対象疾患はこれまでの4疾患から一挙に17疾患に拡大した。

本会は東京都衛生局(現福祉保健局)の委託を受け、はじめは都立病産院以外の都内の病産院で出生した新生児(都内全出生児のおよそ90%)について、2000年からは都立病産院を含む都内のすべての病産院で出生した新生児のスクリーニングを受託するようになり、現在に至っている。

本稿では、2015年度の本症スクリーニングの実施状況とその成績等について報告する。

スクリーニング方法

スクリーニング対象は都内の病産院で出生した新生児である。検体は日齢6~8日(生まれた日を0日とする)の間にかかとかから採血した少量の血液をろ紙にしみこませた乾燥ろ紙血液である。採血した各病産院はこれを本会代謝異常検査センター宛てに郵送する。本会では受領した検体の状態、生まれてから採血日までの日数などを確認してから検査を行う。

2015年度の先天性代謝異常症スクリーニングの対象疾患は、アミノ酸代謝異常症5疾患、有機酸代謝異常症7疾患、脂肪酸代謝異常症4疾患のタンデムマス1次スクリーニング対象疾患(タンデムマス1次対象疾患)16疾患、および糖質代謝異常症(ガラクトース血症)1疾患の計17疾患である。表1に先天性代謝異常検査の対象疾患ごとの指標と再採血を依頼する基準値および直接精密検査を依頼する暫定基準値を示す。なお、表1に記載のあるタンデムマス法2次スクリーニング対象疾患(タンデムマス2次対象疾患)6疾患は、タンデムマス1次対象疾患と指標が同じであることから発見され得る疾患である。

初回採血検体(初回検体)の検査方法を表2に示した。アミノ酸代謝異常症と有機酸代謝異常症および脂肪酸代謝異常症の初回検査はタンデムマス法で行い、アミノ酸とアシルカルニチン(遊離カルニチンを含む)を測定する。アミノ酸代謝異常症の初回検査で陽性を示した場合は、高速液体クロマトグラフ法(HPLC法)による確認検査を行う。有機酸代謝異常

表1 東京都における先天性代謝異常検査の対象疾患と判定基準

(2015年度)

検査法	スクリーニング対象疾患	再採血を依頼する基準値	直接精密検査を依頼する暫定基準値		
タンデムマス法	アミノ酸代謝異常症 5疾患	フェニルケトン尿症 (PKU)	Phe > 181.8μmol/L かつ Phe > 3.0mg/dL (HPLC)	Phe > 10.0mg/dL (HPLC)	
		高フェニルアラニン血症 (HPA)			
		メーブルシロップ尿症 (MSUD)	Leu+Ile > 350 かつ Val > 250μmol/L かつ Leu > 3.5mg/dL (HPLC)	Leu > 6.0mg/dL (HPLC)	
		ホモシスチン尿症 (HCU)	Met > 80μmol/L かつ Met > 1.5 mg/dL (HPLC)	Met > 4.0mg/dL (HPLC)	
		シトルリン血症 I 型 (Cit I)	Cit > 100μmol/L	Cit > 200μmol/L	
	アルギニノコハク酸尿症 (ASA)	Cit > 100μmol/L かつ ASA 1.5μmol/L	Cit > 200μmol/L かつ ASA > 5.0μmol/L		
	有機酸代謝異常症 7疾患	プロピオン酸血症 (PA)	C3/C2 > 0.25 かつ C3 > 3.60 nmol/mL	C3/C2 > 0.35 かつ C3 > 8.00 nmol/mL	
		メチルマロン酸血症 (MMA)			
		イソ吉草酸血症 (IVA)	C5 > 1.00nmol/mL	C5 > 5.00nmol/mL かつ 抗生剤 未使用を確認	
		グルタル酸血症 I 型 (GA I)	C5-DC > 0.25nmol/mL	(未定)	
		複合カルボキシルーゼ欠損症 (MCD)			
		3-メチルククロトニルグリシン尿症 (MCC)	C5-OH > 1.00nmol/mL	C5-OH > 2.00 nmol/mL	
		3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症 (HMG)			
	脂肪酸代謝異常症 4疾患	中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	C8 > 0.300nmol/mL かつ C8/C10 > 1.40	C8 > 0.60nmol/mL かつ C8/C10 > 1.40	
		極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	C14:1 > 0.400nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.013	C14:1 > 0.700nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.020	
		カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT- I) 欠損症	C0/(C16+C18) > 100	C0/(C16+C18) > 100 かつ C0 > 100nmol/mL かつ C16 < 1.0nmol/mL	
		三頭酵素 / 長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (TFP/LCHAD) 欠損症	C16-OH > 0.050 かつ C18:1-OH > 0.050nmol/mL	(未定)	
	2次スクリーニング対象疾患	アミノ酸代謝異常症 1疾患	シトリン欠損症	Cit > 40μmol/L	Cit > 200μmol/L
		有機酸代謝異常症 1疾患	β-ケトチオラーゼ欠損症 (3-KT)	C5-OH > 0.60 かつ C5:1 > 0.09 nmol/mL	(未定)
		脂肪酸代謝異常症 4疾患	カルニチントランスポーター異常症 (CTD)	C0 < 8.00nmol/mL	(未定)
グルタル酸血症 II 型 (GA- II)			C8 > 0.300nmol/mL かつ C10 > 0.50nmol/mL	C8 > 0.30 かつ C10 > 1.00 nmol/mL で、 C4 ~ C18、C14:1、C18:1 が全 般に上昇	
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT- II) 欠損症			(C16+C18:1) / C2 > 0.62 かつ C16 > 3.00nmol/mL	(未定)	
カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 欠損症					
酵素法	糖質代謝異常症 1疾患	ガラクトース	8.0mg/dL 以上	ガラクトース 20.0mg/dL 以上	
		ガラクトース-1-リン酸	25.0 mg/dL 以上	(未定)	
		ガラクトース-1-リン酸-ウリジルトランスフェラーゼ活性	蛍光発色なし	(未定)	
		UDP-エピメラーゼ活性	蛍光発色なし	(未定)	

(注) Phe= フェニルアラニン, Leu= ロイシン, Ile= イソロイシン, Met= メチオニン, Cit= シトルリン, ASA= アルギニノコハク酸
 C0= 遊離カルニチン, C2= アセチルカルニチン, C3= プロピオンカルニチン, C5= イソバレリルカルニチン, C5:1= チグリルカルニチン, C5-DC= ペンタンジ
 オイルカルニチン, C5-OH= 3ヒドロキシイソバレリルカルニチン, C8= オクタノイルカルニチン, C10= デカノイルカルニチン, C14:1= ミリストレイルカルニ
 チン, C16= バルミトイルカルニチン, C16-OH= 3ヒドロキシバルミトイルカルニチン, C18= ステアロイルカルニチン, C18:1= オクタテセイノイルカルニチン,
 C18:1-OH= 3ヒドロキシオレイルカルニチン

表2 初回採血検体の検査方法

(2015年度)

対象疾患	検査項目	初回検査	確認検査
アミノ酸代謝異常症	アミノ酸	タンデムマス法 ¹⁾	HPLC法 ²⁾
有機酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法 ¹⁾	タンデムマス法 ¹⁾ , GC/MS法 ³⁾
脂肪酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法 ¹⁾	タンデムマス法 ¹⁾
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	ガラクトース (Gal)	Gal-R法 (酵素法)	Gal-R法 (酵素法)
	ガラクトース-1-リン酸 (Gal-1-P)		
	ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性	ポイトラー法 (酵素法)	ポイトラー法 (酵素法)
	UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性		エピメラーゼ法 (酵素法)

(注) 1) タンデム質量分析法, 2) 高速液体クロマトグラフ法, 3) ガスクロマトグラフ質量分析法

症と脂肪酸代謝異常症の初回検査で陽性を示した場合には、タンデムマス法またはガスクロマトグラフ質量分析法(GC/MS法)を用いて確認検査を行う。ガラクトース血症の初回検査では、Gal-R法でガラクトースとガラクトース-1-リン酸の定量を行い、ポイトラー法でガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性の有無を検査する。初回検査で陽性を示した検体の確認検査は、Gal-R法とポイトラー法による検査の他に、エピメラーゼ法でUDP-ガラクトース4エピメラーゼ活性の有無を確認する。先天性代謝異常症全般の再採血検査は、いずれも確認検査と同様な検査を行う。

2015年度のスクリーニング成績

[1] スクリーニング成績

2015年度の採血医療機関としての登録病産院数は397で、このうちの294施設(74.1%)からスクリーニング検体が送付された。

検体受付時の確認において、検査に不相当と判断された検体数は37件で、その内訳は所定の日数より早く採血された検体(早すぎ)2件、採血量不足31件、ろ紙汚染1件、その他(採血から受付までの日数超過など)3件であった。これら37件のうち2件を除く35件については再採血が行われた。

2015年度のスクリーニング成績を表3に示した。初回検査数は102,889件で、2014年度に比べて160件増加した。初回検査の結果、異常値を示して再採血

を依頼した数はアミノ酸代謝異常検査31件(0.030%)、有機酸代謝異常検査141件(0.137%)、脂肪酸代謝異常検査49件(0.048%)、糖質代謝異常(ガラクトース血症)検査30件(0.029%)であった。再採血検査の結果、31例が精密検査対象となった。これら31例はいずれも精密検査を受診しており、スクリーニングの対象疾患として診断された症例はフェニルケトン尿症(PKU)1例、プロピオン酸血症(PA)1例、極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症1例の計3例であった。ガラクトース血症疑いの1例は現時点(2016年11月)で診断が確定されていない。さらに、タンデムマス2次対象疾患の中からカルニチントランスポーター異常症(CTD)2例、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII(CPT-II)欠損症1例の計3例が発見された。これらの何らかの疾患が確認された、あるいは疑われる7例のスクリーニング時の検査結果は表4に示すとおりである。他の24例はいずれも正常と診断された。その結果、本スクリーニングの2015年度の対象疾患に対する陽性適中度は9.7%(3/31)であった。

本会が1974年にスクリーニングを開始してから2015年度までの年度別スクリーニング成績を表5に示した。これまでに発見されたスクリーニング対象疾患数は368例で、その内訳はフェニルケトン尿症37例、高フェニルアラニン血症31例、ビオプテリン欠乏症(悪性フェニルケトン尿症)2例、メープルシロップ尿症8例、ホモシスチン尿症4例、プロピオン酸血

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

(2015年度)

項目	初回検査数	再採血 依頼数 (%)	精密検査 依頼数 (%)	対象疾患 発見数 (%)	発見数内訳
アミノ酸代謝異常症	102,889	31 (0.030)	2 (0.002)	1 (0.001)	PKU 1
有機酸代謝異常症	102,889	141 (0.137)	21 (0.020)	1 (0.001)	PA1
脂肪酸代謝異常症	102,889	49 (0.048)	5 (0.005)	1 (0.001)	VLCAD欠損症 1 (CTD* 2, CPT-II* 1)
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	102,889	30 (0.029)	3 (0.003)	0	ガラクトース血症の疑い 1
合計		251 (0.244)	31 (0.030)	3 (0.003)	

(注) *: タンデムマス法 2 次スクリーニング対象疾患 (発見数には含まない)

症9例, メチルマロン酸血症1例, グルタル酸血症 I 型1例, メチルクロトニルグリシン尿症3例, 中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症2例, 極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症2例, 三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症1例, ヒスチジン血症207例, ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症(ガラクトース血症 I 型)1例, ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症 II 型)13例, UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症(ガラクトース血症 III 型)46例であった。2次スクリーニング対象疾患は9例で, その内訳は, シトリン欠損症2例, カルニチントランスポーター異常症4例, カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症3例であった。なお, 2015年度は, HPLCなどの確認検査によりスクリーニング対象疾患以外の代謝異常症は発見されなかった。

現在のスクリーニング対象疾患の発見頻度を表6に示した。全体の発見頻度は11,628人に1人の割合であり, タンデムマス2次対象疾患であるシトリン欠損症とCTDおよびCPT-II欠損症を含めた全体の発見頻度は9,242人に1人の割合であった。

[2] スクリーニング受検率の推移について

2015年度の受検率(初回検査数/出生数)は93.0%で, 過去5年間(2010~2014年度)の受検率はそれぞれ92.9%, 94.3%, 92.9%, 92.6%, 92.5%であった。

精度管理について

本会では正しいスクリーニングを行うために次のような精度管理を行っている。

[1] 内部精度管理

1. 同一の検査法による再測定の実施

先天性代謝異常検査全般において, 異常を示した検体は同一の検査法で再測定を行っている。

2. 異なる検査法による確認検査の実施

アミノ酸代謝異常症の検査では, タンデムマス法で異常を示した検体についてHPLC法で確認検査を行い, 有機酸代謝異常の検査では, タンデムマス法で異常を示した一部の検体についてGC/MS法で確認検査を行う。ガラクトース血症の検査では, Gal-R法あるいはボイトラー法で陽性となった検体についてエピメラーゼ法で確認検査を行う。

3. 基準値平均法による管理

先天性代謝異常検査全般において, 検査日, 項目別に, 異常値を除いた測定値の平均を算出する基準値平均法を用いて精度管理を行っている。

4. 患者検体による管理

日本大学病院小児科と本会代謝外来から供与された患者の血清とろ紙血液(同時に採取された検体)を用いて, アミノ酸自動分析計で測定した血清アミノ酸値と, タンデムマス法およびHPLC法を用いて測定したろ紙血液中アミノ酸

表4 確認された疾患のスクリーニング時検査結果

(2015年度)

症例	性別	出生時 体重 (g)	初回採血 日齢	初回検査結果	再採血検査結果	診断名
1	女	2,900	5	Phe ; 10.2mg/dL	—	フェニルケトン尿症
2	女	2,965	5	C3 ; 5.46nmol/mL, C3/C2 ; 0.29	C3 ; 4.22nmol/mL, C3/C2 ; 0.50	プロピオン酸血症
3	男	3,368	4	C14:1 ; 0.48nmol/mL, C14:1/C2 ; 0.042	C14:1 ; 0.40nmol/mL, C14:1/C2 ; 0.023	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 欠損症
4	女	3,492	5	Gal ; 1.3mg/dL, G-1-P ; 26.1mg/dL, ポイトラー法 : 蛍光あり, エピメラーゼ法 : 蛍光極微弱あり	Gal ; 1.5mg/dL, G-1-P ; 25.7mg/dL, ポイトラー法 : 蛍光あり, エピメラーゼ法 : 蛍光極微弱あり	ガラクトース血症 疑い
5	女	2,848	5	C0 ; 5.14nmol/mL		カルニチントランスポータ異常症*
6	女	2,948	4	C0 ; 3.24nmol/mL		カルニチントランスポータ異常症*
7	女	2,836	4	C16 ; 2.41nmol/mL, (C16+C18:1)/C2 ; 0.82nmol/mL		カルニチンパルミトイルトラン スフェラーゼ II 欠損症*

(注) * : タンデムマス法 2 次スクリーニング対象疾患

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974~2015年度)

年 度	初 回 検査数	再採血 依頼数	精密検査 依頼数	対象疾患 発見数	確認された疾患の内訳
1974 ~80	415,861	1,790	108	59	PKU 5 ; HIS 54
1981 ~85	559,138	1,357	174	89	PKU 2 ; HPA 3 ; HCU 1 ; HIS 73 ; GAL- II 2 ; GAL- III 8 ; [H-MET 2 ; T-MET 5 ; T-CIT 2 ; T-GAL 1 ; ARG 1]
1986 ~90	497,485	904	137	85	PKU 5 ; MSUD 1 ; HPA 4 ; BH4 1 ; GAL- II 5 ; GAL- III 10 ; HIS 59 ; [CIT 1 ; H-MET 1 ; T-GAL 1 ; T-CIT 1]
1991 ~95	463,719	667	79	46	PKU 9 ; HPA 6 ; HIS 21 ; HCU 2 ; GAL- II 1 ; GAL- III 7 ; [H-MET 1]
1996 ~2000	463,087	522	52	15	PKU 4 ; HPA 5 ; GAL- III 6 ; [H-MET 1]
2001 ~05	470,316	893	67	21	PKU 1 ; HPA 6 ; BH4 1 ; MSUD 3 ; GAL- II 1 ; GAL- III 9 ; [T-MET 1]
2006	95,321	177	12	4	PKU 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 2
2007	97,295	198	21	2	GAL- I 1 ; GAL- II 1
2008	98,964	187	23	4	HPA 2 ; MSUD 2
2009	99,929	137	13	2	PKU 1 ; HPA 1
2010	100,409	95	12	3	PKU 1 ; HPA 1 ; GAL- III 1
2011	98,592	94	13	5	PKU 4 ; MSUD 1
2012	99,314	213	33	11	PKU 2 ; HCU 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 1 ; PA 3 ; MCAD 欠損症 2 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; シトリン欠損症* 1 ; CPT- II 欠損症* 1 ; [H-MET 2]
2013	100,375	211	34	10	HPA 2 ; MSUD 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 1 ; PA 3 ; MCC 1 ; GA- I 1 ; CPT- II 欠損症* 1 ; CTD* 1
2014	102,729	166	40	9	PKU 1 ; HPA 1 ; MMA 1 ; PA 2 ; MCC 2 ; VLCAD 欠損症 1 ; GAL- III 1 ; シトリン欠損症* 1 ; CTD* 1
2015	102,889	251	31	3	PKU 1 ; PA 1 ; VLCAD 欠損症 1 ; CTD* 2 ; CPT- II 欠損症* 1
計	3,865,423	7,862	849	368	PKU 37 ; HPA 31 ; BH4 2 ; MSUD 8 ; HCU 4 ; PA 9 ; MMA 1 ; GA- I 1 ; MCC 3 ; MCAD 欠損症 2 ; VLCAD 欠損症 2 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; HIS 207 ; GAL- I 1 ; GAL- II 13 ; GAL- III 46 ; 二次対象 疾患 9 シトリン欠損症* 2 ; CTD* 4 ; CPT- II 欠損症* 3 対象外疾 患 20 [H-MET 7 ; T-MET 6 ; CIT 1 ; T-CIT 3 ; ARG 1 ; T-GAL 2]

(注) PKU=フェニルケトン尿症 ; HPA=高フェニルアラニン血症 ; BH4 =ビオプテリン欠乏症 ; MSUD=メーブルシロップ尿症 ;
HCU=ホモシスチン尿症 ; PA=プロピオン酸血症 ; MMA=メチルマロン酸血症 ; GA- I =グルタル酸血症 I 型 ;
MCC=メチルクロトニルグリシン尿症 ; MCAD=中鎖アシル CoA 脱水素酵素 ; VLCAD=極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 ;
TFP/LCHAD=三頭酵素 / 長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 ; HIS=ヒスチジン血症 ;
GAL- I =ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症 ; GAL- II =ガラクトキナーゼ欠損症 ;
GAL- III =UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症 ; CTD=カルニチントランスポータ異常症 ;
CPT- II =カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II ; MET=メチオニン血症 ; CIT=シトルリン血症 ; ARG=アルギニン血症 ;
H=高 ; T=一過性 ; * =タンデムマス法 2 次対象疾患 ; [] =対象外疾患

<対象疾患の推移>

1974 ~ 1975 年度 2 疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症
1976 年度 4 疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メーブルシロップ尿症, ガラクトース血症
1977 ~ 1993 年度 5 疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メーブルシロップ尿症, ガラクトース血症, ヒスチジン血症
1993 ~ 2011 年度 4 疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メーブルシロップ尿症, ガラクトース血症
2012 年度 ~ 17 疾患 ; 表 1 のタンデムマス法 1 次スクリーニング対象疾患 (16 疾患) とガラクトース血症 (1 疾患)

値を比較して、タンデムマス法とHPLC法の正確度の管理を行っている。

5. 管理検体による管理

アミノ酸代謝異常症とガラクトース血症の検査では、国立成育医療研究センター研究所マスキューニング研究室製のろ紙血液管理検体を用い、有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症などの検査では、米国疾病予防対策センター(CDC)製のろ紙血液管理検体を用いて、X-R管理図法などで精度管理を行っている。

6. 内部標準物質を用いた管理

アミノ酸代謝異常症の確認検査では、イオン交換型HPLC法の内部標準物質としてグリシノルバリンを用いた測定法を採用して精度管理を行っている。

(2) 外部精度管理

国立成育医療研究センター研究所マスキューニング研究室と米国CDCが実施している外部精度管理に、それぞれ年3回の割合で参加している。両者の精度管理において、本会は本年度も優良な検査機関としての高い評価を受けた。

おわりに

2015年度はタンデムマス法が正式に導入されて4年目となる。導入初年度から4年間にタンデムマス法により新たに発見された疾患をみると、2012年度にはプロピオン酸血症、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症、三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症、そしてシトリン欠損症とカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症(両者はタンデムマス法2次対象疾患)の5疾患、2013年度はさらにメチルクロトニルグリシン尿症、グルタル酸血症-I型、カルニチントランスポーター異常症(タンデムマス法2次対象疾患)の3疾患、2014年度はメチルマロン酸血症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症の2疾患が加わった。2015年度は新たな対象疾患(患者)の発見はなかったものの、新たな疾患との出会いはこれからも数年間は続くものと思われる。

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974~2015年度)					
	疾患	初回検査数	発見数	発見率	
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症	3,865,423	37	1/104,471	
	高フェニルアラニン血症	3,865,423	31	1/124,691	
	ビオプテリン欠乏症	3,865,423	2	1/1,932,712	
	メーブルシロップ尿症	3,865,423	8	1/483,178	
	ホモシスチン尿症	3,865,423	4	1/966,356	
糖質代謝異常症	ガラクトース血症	I型	3,849,217	1	1/3,849,217
		II型	3,849,217	13	1/296,094
		III型	3,230,806	46	1/70,235
有機酸代謝異常症	プロピオン酸血症	405,307	9	1/45,034	
	メチルマロン酸血症	405,307	1	1/405,307	
	グルタル酸血症 I型	405,307	1	1/405,307	
	メチルクロトニルグリシン尿症	405,307	3	1/135,102	
脂肪酸代謝異常症	MCAD 欠損症	405,307	2	1/202,654	
	VLCAD 欠損症	405,307	2	1/202,654	
	TFP/LCHAD 欠損症	405,307	1	1/405,307	
合計			161	1/11,628	
タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患					
	シトリン欠損症	405,307	2	1/202,654	
	CPT-II欠損症	405,307	4	1/101,327	
	カルニチントランスポーター異常症	405,307	3	1/135,102	

本スクリーニングで先天性代謝異常症が疑われた場合、本会では専門のコンサルタント医師に相談した上で、検査結果(要精密検査)の第1報として東京都と当該病産院に電話等で連絡している。しかし、タンデムマス法で発見される疾患は今のところ病産院にとってあまり馴染みのない疾患であることが多く、担当医などから当該疾患の対応における注意点や精密検査受診先に関する問合せが少なくない。そのため、われわれは検査を行うだけでなく、対象疾患の臨床所見や診断・治療に関する専門医の把握に努め、必要に応じて精密検査受診先の紹介や案内も行っている。さらに、精密検査・治療などを目的とした特殊検査依頼(血清アミノ酸分析、尿BH4分析、血清アシルカルニチン分析、尿有機酸分析など)にも現在は無償で対応しており、患者の発症予防と障害防止のために、これからも迅速な診断・治療に貢献していきたいと考えている。

先天性代謝異常症のスクリーニングが順調に行われていることは非常に喜ばしく、ご協力いただいた関係の方々に深く感謝の意を表したい。

(文責 世良保美)

先天性甲状腺機能低下症 (CH) の 新生児スクリーニング実施成績

杉原茂孝

東京女子医科大学東医療センター教授

はじめに

1979 (昭和54) 年から公費による先天性甲状腺機能低下症の新生児マススクリーニングが開始され、37年経過している。早期発見、治療開始によって、先天性甲状腺機能低下症の知能予後は、マススクリーニング開始以前に比べて飛躍的に改善している。

東京都予防医学協会 (以下、本会) における先天性甲状腺機能低下症スクリーニングは順調に進められているが、時代の変化とともに新たな問題も生じており、本会小児スクリーニング科では、スクリーニングシステムの改善のために検討と対応を進めている。

2014 (平成26) 年6月に日本小児内分泌学会と日本マススクリーニング学会から「先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン (2014年改訂版)」¹⁾ が出された。東京都では従来、甲状腺刺激ホルモン (TSH) 濃度表示は、すべて全血値を1.6倍して血清濃度単位に換算して表示してきた。しかし、このガイドラインに基づき、2015年4月よりTSH濃度表示をすべて全血値に変更した。これは非常に大きな改革であったと考える。

2015～2016年には、「東京都の低出生体重児の2回目採血における先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングの成績」について検討し、その成果を日本マス・スクリーニング学会誌に掲載している²⁾。

本稿では、2015年度のスクリーニング成績のまとめを示す。

2015年度のスクリーニング成績

本会における2015年度の先天性甲状腺機能低下症 (CH) のスクリーニング成績を述べる。

[1] スクリーニング方法

前年度までと同様に乾燥ろ紙血中TSHを測定した。TSHは、ELISA法 (エンザプレートNeo-TSH, シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社) で測定し、初回測定値が上位3パーセント以内の検体について再測定を行った。全血表示で25 μ IU/mL以上を示した場合には即精密検査、9～25 μ IU/mLの場合には再採血とした。再採血および再々採血検体についての判定基準は、表1に示す。また、初回測定値が上位3パーセント以内の検体については、遊離サイロキシン (FT₄) をELISA法 (エンザプレートN-FT₄, シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社) で測定し、参考値とした。都立病院からの検体については、TSHとFT₄の両者を測定している。陽性例については、TSH値とともにFT₄値も採血医療機関に知らせている。

表1 全血表示による先天性甲状腺機能低下症スクリーニング判定基準

	初回検体	再採血検体	再々採血検体
TSH (μ U/mL)	≥ 25 : 即精密検査	≥ 12 : 精密検査	≥ 5 : 精密検査
全血表示	9～25: 再採血	6～12: 再々採血	
	< 9: 正常	< 6: 正常	< 5: 正常

(注) TSH上位3パーセントのものについては、遊離サイロキシン (FT₄) を測定し参考としている
再採血が生後3週以上経過している場合は、 ≥ 5 を精密検査とする

新生児のFT₄基準値は、従来1.0～3.0ng/dLとしてきたが、現在は採用していない。表2に在胎週数別・採血日齢別FT₄の参考値を示す³⁾。ただし、これはあくまでも参考値であり、基準値ではない。

表2 遊離サイロキシン (FT₄) の在胎週数別・採血日齢別における平均値 (M) と-2.5SD 値

在胎週数 (週)	FT ₄ (ng/dL)		採血日齢			
			4～7日		8～14日	
	M-2.5SD	M	M-2.5SD	M	M-2.5SD	M
～25	<0.20	0.58	0.36	0.74	0.41	1.31
26～31	0.39	1.17	0.67	1.68	0.72	1.59
32～35	0.77	1.72				
36～37	1.26	2.27	1.20	2.22	0.86	1.88
38～	1.43	2.43				

[2] スクリーニング成績

年度別のスクリーニング成績を表3に示す。2015年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。

2015年度のスクリーニングの総検査数は102,889人であった(表3)。2000年度から都立病院で出生した新生児が加わったため、2000年度の総検査数(98,101人)が1999年度に比べて7,342人増加した。2001年度は2000年度に比べて2,074人減少し、2002～2005年度はさらに減少している。しかし、東京都の出生数は2006年度以降は増加傾向となり10万人を超えている。その結果、2015年度の総検査数は102,889人となり、2005年度(90,784人)に比べて

表3 年度別先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績

(1980～2015年度)

年度	東京都の 出生数	本検査 センター での検査数	TSH 上位3 パーセンタイル の件数 (%) (注)	TSH (注) μ U/mL (%)			TSH cut-off 値 (注) 以上の合計 (%)
				15～40	40～100	100<	
1980～1984	673,686	564,717	18,142 (3.21)	684 (0.121)	46 (0.008)	59 (0.010)	789 (0.140)
1985～1989	587,334	510,382	16,795 (3.29)	1,214 (0.238)	58 (0.011)	42 (0.008)	1,314 (0.257)
1990～1994	508,463	467,437	15,475 (3.31)	2,459 (0.526)	85 (0.018)	52 (0.011)	2,596 (0.555)
1985	126,178	106,874	3,581 (3.35)	154 (0.144)	12 (0.011)	9 (0.008)	175 (0.163)
1986	121,745	103,531	3,278 (3.17)	241 (0.233)	7 (0.007)	13 (0.013)	261 (0.252)
1987	118,509	102,373	3,352 (3.28)	233 (0.228)	12 (0.012)	7 (0.007)	252 (0.246)
1988	114,422	101,487	3,288 (3.24)	300 (0.296)	10 (0.010)	9 (0.009)	319 (0.314)
1989	106,480	96,220	3,296 (3.43)	286 (0.296)	17 (0.018)	4 (0.004)	307 (0.319)
1990	103,983	93,874	2,993 (3.19)	412 (0.439)	16 (0.017)	10 (0.010)	438 (0.466)
1991	103,226	93,894	2,991 (3.19)	490 (0.522)	18 (0.019)	10 (0.010)	518 (0.522)
1992	100,965	92,324	3,069 (3.32)	460 (0.498)	14 (0.015)	15 (0.016)	489 (0.529)
1993	98,291	91,885	3,197 (3.48)	496 (0.540)	21 (0.023)	10 (0.011)	527 (0.574)
1994	101,998	95,512	3,225 (3.38)	601 (0.630)	16 (0.017)	7 (0.007)	624 (0.654)
1995	96,823	90,104	3,012 (3.34)	446 (0.494)	11 (0.012)	6 (0.007)	463 (0.513)
1996	97,954	91,678	3,011 (3.28)	513 (0.560)	18 (0.020)	14 (0.015)	545 (0.594)
1997	97,906	90,793	3,032 (3.34)	630 (0.694)	22 (0.024)	12 (0.013)	664 (0.731)
1998	98,960	91,756	3,071 (3.35)	619 (0.675)	19 (0.021)	13 (0.014)	651 (0.709)
1999	97,959	90,759	3,025 (3.33)	727 (0.801)	24 (0.026)	15 (0.017)	766 (0.844)
2000	100,209	98,101	3,590 (3.66)	871 (0.888)	30 (0.031)	20 (0.020)	921 (0.939)
2001	98,421	96,027	3,479 (3.62)	707 (0.736)	21 (0.022)	18 (0.019)	746 (0.777)
2002	100,117	95,631	3,229 (3.38)	654 (0.684)	22 (0.023)	14 (0.015)	690 (0.722)
2003	98,540	94,977	3,236 (3.41)	634 (0.668)	12 (0.013)	15 (0.016)	661 (0.696)
2004	99,284	92,897	3,080 (3.32)	603 (0.649)	26 (0.028)	18 (0.019)	647 (0.696)
2005	96,553	90,784	2,980 (3.28)	643 (0.710)	26 (0.029)	15 (0.017)	684 (0.753)
2006	101,671	95,321	3,190 (3.36)	719 (0.750)	25 (0.026)	16 (0.017)	760 (0.797)
2007	104,527	97,295	3,201 (3.29)	652 (0.670)	14 (0.014)	16 (0.016)	682 (0.701)
2008	106,018	98,964	3,320 (3.35)	681 (0.688)	15 (0.015)	14 (0.014)	710 (0.717)
2009	106,015	99,929	3,296 (3.30)	808 (0.810)	18 (0.018)	15 (0.015)	841 (0.842)
2010	108,098	100,409	3,244 (3.23)	739 (0.736)	22 (0.022)	17 (0.017)	778 (0.775)
2011	106,500	98,593	3,160 (3.21)	665 (0.674)	16 (0.016)	22 (0.022)	703 (0.713)
2012	107,401	99,314	3,139 (3.16)	528 (0.532)	15 (0.015)	19 (0.019)	562 (0.566)
2013	109,984	100,375	3,168 (3.16)	537 (0.53)	14 (0.014)	14 (0.014)	565 (0.563)
2014	110,629	102,729	3,081 (3.00)	474 (0.460)	16 (0.016)	18 (0.018)	508 (0.495)
2015	113,194	102,889	3,255 (3.16)	476 (0.462)	22 (0.021)	12 (0.012)	510 (0.496)
計	3,926,246	3,561,976	117,220 (3.29)	17,683 (0.500)	597 (0.017)	476 (0.013)	18,756 (0.527)

(注) TSH の cut-off 値は 1985 年度までは 20 μ U/mL、1986～2014 年度は 15 μ U/mL、2015 年度以降は全血表示への変更に伴い 9 μ U/mL
TSH 測定は、1987 年度までは RIA 競合法、1988～1989 年度は RIA サンドイッチ法、1990 年度より ELISA 法
() 内は、本検査センターでの検査数に対する % を示す

表4 月別先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績

(2015年度)

月	初 検 検査数	低体重 2回目	保 留 検査数	再検査 依頼数 (%)	精密検査依頼数			
					初検時	再検時	他項目より	計
2015年								
4	8,209	118	246	44 (0.54)	1	2	0	3
5	8,710	165	261	46 (0.53)	1	2	0	3
6	8,694	145	261	38 (0.44)	2	3	2	7
7	9,086	195	272	41 (0.45)	3	0	2	5
8	8,464	147	254	48 (0.57)	4	7	0	11
9	8,935	161	268	52 (0.58)	5	6	2	13
10	9,170	180	275	73 (0.80)	5	8	0	13
11	8,278	181	248	48 (0.58)	5	3	0	8
12	8,699	158	261	52 (0.60)	2	6	0	8
2016年								
1	8,365	146	251	50 (0.60)	4	6	2	12
2	7,948	139	238	55 (0.69)	1	7	0	8
3	8,331	160	250	48 (0.58)	7	4	0	11
計	102,889	1,895	3,085	595	40	54	8	102
(%)		(1.84)	(3.00)	(0.57)	(0.039)	(0.052)	(0.008)	(0.099)

12,105人増加している(表3)。

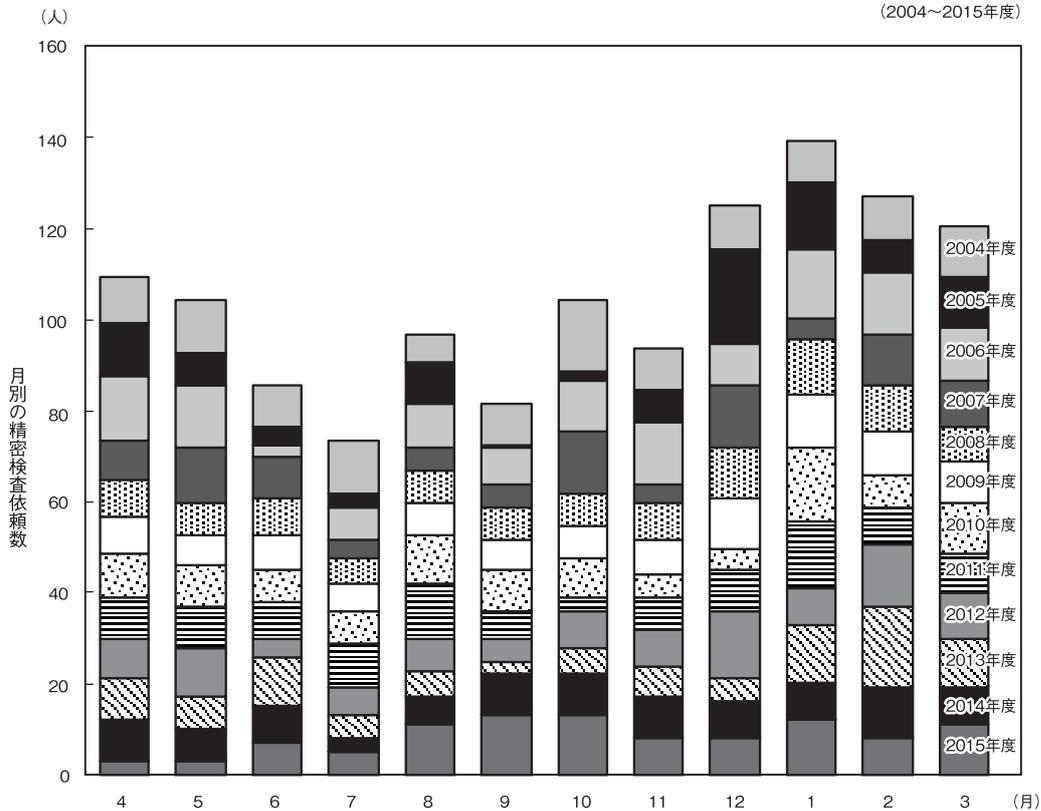
2015年度のTSH 9 μ IU/mL以上の合計は510人(0.496%)であり、再採血となるTSH 9~25 μ IU/mLの数が476人と減少傾向にある。即精査となるTSH 25 μ IU/mL以上の数は34人で、2014年度と同数であった。TSH 62.5 μ IU/mL以上で至急精査

が必要と考えられたケースが12例(0.012%)含まれていた(表3)。

精密検査依頼数月別の変動をみると、2015年度は、10人以上と多かったのは、8月、9月、10月、1月、3月であった(表4)。2004~2015年度の累積の変動をみると、夏(6~9月)に少なく、冬(12~3月)

図 先天性甲状腺機能低下症の月別精密検査依頼数

(2004~2015年度)



に多い傾向がみられる(図)。精密検査数は、必ずしも患者数を意味しない。精密検査依頼数の季節変動が何を意味するのか、興味深い点である。実際のTSHの測定値の分布をみると、冬期には全体に高く、夏期に低くなる傾向がみられている。気温の違いにより、新生児の出生後のTSH値が変化している可能性がある。すなわち、寒いほどTSH値が上昇し、暑いほど低下する可能性があるということだ。また、TSHの測定値は出生後の採血日齢にも影響される。採血日齢が早いほどTSHは高値となる。このような点も含め、現在、検討を行っているところである。

おわりに

CHの新生児マススクリーニングは、35年以上の歴史を刻み、わが国で多くの成果をあげている。2014年6月に日本小児内分泌学会と日本マススクリーニング学会から「先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン(2014年改訂版)」も出された。しかし、全国的にみて、CHの新生児マススクリーニングはまだまだ問題が多いことも確かである。TSHとFT₄の同時測定が一部の地域のみでしか行われていないことが、第一の問題点と言えよう。TSHとFT₄の同時測定により中枢性の先天性

甲状腺機能低下症も発見されるようになることが望まれる。今後、TSHとFT₄の同時測定が全国的に広がることが期待されている。

新生児マススクリーニングを受けた児にとって、より有効でより有益なスクリーニングシステムを構築することが、最大の目的である。この基本精神に則って、今後も関係諸機関との連携と協力によって、一つひとつ問題点を改善していく必要があると考える。

参考文献

- 1) 先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン(2014年改訂版). 日本小児内分泌学会ホームページ <http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20140513.pdf>
- 2) 藤川研人, 小西 薫, 橋本敦子, 間下充子, 世良保美, 穴澤 昭, 杉原茂孝: 東京都の低出生体重児の2回目採血における先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングの成績. 日本マス・スクリーニング学会誌 26: 65-72, 2016
- 3) 杉原茂孝, 原 淳, 桜井恭子, 穴澤 昭, 鈴木 建, 村田光範: 早産児の甲状腺機能. 周産期医学35: 1623-1627, 2005

先天性副腎過形成の 新生児マススクリーニング実施成績

鹿島田 健一

東京医科歯科大学大学院講師

はじめに

先天性副腎過形成(21水酸化酵素欠損症/以下, CAH)新生児マススクリーニングは1989(昭和64)年1月より全国的に施行され, 25年以上が経過した。東京都予防医学協会(以下, 本会)が今までにスクリーニングを行った新生児数は270万人を超え, その規模は当然ながら国内最大規模であり, そのデータを集計することは, 日本におけるCAHのスクリーニングに多くの知見をもたらすことになる。

今年も従来の年報に則って, 2015年度の成績として, ①これまでのスクリーニング成績, ②2015年度のスクリーニング実施状況とその成績, ③2015年度の精密検査者の概要, ④2015年度のスクリーニング——を振り返り, いくつかの問題点について以下に述べる。

これまでのスクリーニング成績

表1に本会における各年度の受付検体数, 再採血

表1 先天性副腎過形成症の年度別スクリーニング成績

年 度	本会での 検査数	再採血数 (%)	精密検査数 (%)	患児数 (%)	(1984~2015年度)
					精密検査数に対する 患児数の割合 (%)
Pilot study (1984. 1~1988. 12)	132,289	748 (0.57)	42 (0.032)	11 (0.005)	(26)
1988	22,199	31 (0.14)	6 (0.027)	2 (0.009)	(33)
1989	96,220	115 (0.12)	32 (0.033)	5 (0.005)	(16)
1990	93,874	213 (0.23)	30 (0.032)	7 (0.007)	(23)
1991	93,894	173 (0.18)	14 (0.015)	2 (0.002)	(14)
1992	92,324	247 (0.27)	25 (0.027)	3 (0.003)	(12)
1993	91,885	223 (0.24)	24 (0.026)	8 (0.009)	(33)
1994	95,512	274 (0.29)	20 (0.021)	6 (0.006)	(30)
1995	90,104	276 (0.31)	17 (0.019)	5 (0.006)	(29)
1996	91,678	271 (0.30)	23 (0.025)	6 (0.007)	(26)
1997	90,793	273 (0.30)	17 (0.019)	4 (0.004)	(24)
1998	91,756	246 (0.27)	19 (0.021)	7 (0.008)	(37)
1999	90,759	311 (0.34)	15 (0.017)	3 (0.003)	(20)
2000	98,101	404 (0.41)	28 (0.029)	1 (0.001)	(4)
2001	96,027	428 (0.45)	13 (0.014)	5 (0.005)	(38)
2002	95,631	456 (0.48)	13 (0.014)	1 (0.001)	(8)
2003	94,977	381 (0.40)	15 (0.016)	4 (0.004)	(27)
2004	92,897	461 (0.50)	11 (0.012)	1 (0.001)	(9)
2005	90,784	510 (0.56)	16 (0.018)	未確認 (—)	(?)
2006	95,321	530 (0.56)	20 (0.021)	未確認 (—)	(?)
2007	97,295	571 (0.59)	20 (0.021)	5 (0.005)	(25)
2008	98,964	570 (0.58)	15 (0.015)	4 (0.004)	(27)
2009	99,929	494 (0.49)	14 (0.014)	8 (0.009)	(57)
2010	100,409	476 (0.47)	17 (0.017)	12 (0.012)	(71)
2011	98,593	456 (0.46)	6 (0.006)	3 (0.003)	(50)
2012	99,314	590 (0.59)	15 (0.015)	3 (0.003)	(20)
2013	100,375	656 (0.65)	29 (0.029)	7 (0.007)	(24)
2014	102,729	574 (0.56)	26 (0.025)	6 (0.006)	(23)
2015	102,889	468 (0.45)	12 (0.012)	7 (0.007)	(58)
総 数	2,737,522	11,426 (0.42)	554 (0.020)	136 (0.005)	(24)

件数と精密検査件数、および受付検体数に対するこれらの率、同定された患児数とその率、精密検査数に対する患児数の割合を示した。

東京都パイロットスタディ開始時から2015年度までに発見された患者数は、追跡調査を行わなかった2005～2006年度を除くと136人で、その頻度は1/2,0128 (136/2,737,522)であった。この頻度はおおむね諸外国とも一致し、また一定の傾向にある。

2015年度スクリーニング成績

(1) 検査方法

先天性副腎過形成症の新生児スクリーニングにおけるろ紙血17-OHPの測定方法、初回採血陽性基準、再採血基準、精密検査基準などは、従来どおり直接法(シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社製キット)で測定を行い、上位3パーセンタイル値をとった検体は、さらに抽出法によって測定を行う。抽出法は7位抗体を用いた17-OHP D-ELISA '栄研'による測定である。なお2015年度から本会も血清表示から全血表示に切り替えることとした。

(2) 再採血率、要精密検査率

2015年度の受付検体数は102,889件で、前年度よりも160人とわずかながら検査数が増加した。本年度は前年度に引き続き、スクリーニングを開始して

から最多の検査数となった(表1)。また要精密検査者数や患者発生数については、通年で特記すべき傾向は認めなかった(表2)。

再採血数は468件(0.45%)と、前年度の574件(0.56%)を下回り、精密検査数は12件(0.012%)と、大幅に前年度より減少した(表1)。1984年施行以来、全体での平均は再採血が0.42%、精密検査が0.020%であり、比較すると再採血は平均を上回ったものの、精密検査は低かった。2007年度の0.59%を境に減少傾向に転じていた再採血は2012年度以降上昇に転じ、特に2012年度、2013年度はいずれも大幅な増加を見せたが、ここにきて再度減少した。こうした年度ごとのバラツキについては、原因は不明である。しかし、今のところはスクリーニングを遂行する上で大きな支障はないものと判断しており、今後も推移を見守っていききたい。

早産児における17-OHPの判定法に関しては、さまざまな方法により偽陽性率を減らすことが試みられているが、本会では1989年度より、早期産あるいは低出生体重児には成熟児とは異なる基準を用いることで偽陽性率を減らすよう努めており(表3)、その結果、要精密検査症例の割合は、周産期医療が発達し早産児が増える以前と比較してもほとんど変わらない割合で推移している。

表2 月別副腎過形成症検査数

月	初 検 検査数	低出生体重児 2回目検査数	保留検査数	再検査数 (%)	精密検査数 (%)		C A H 患児数
					初検時	再検時	
4	8,209	118	282	40 (0.49)	1	1	2
5	8,710	165	283	38 (0.44)	1		1
6	8,694	145	276	36 (0.41)	2		1
7	9,086	195	301	38 (0.42)			
8	8,464	147	274	33 (0.39)	1		
9	8,935	161	292	26 (0.29)			
10	9,170	180	316	41 (0.45)			
11	8,278	181	258	32 (0.39)			
12	8,699	158	284	35 (0.40)	1	1	
1	8,365	146	277	35 (0.42)	2		2
2	7,948	139	268	58 (0.73)	1		1
3	8,331	160	292	56 (0.67)		1	
計	102,889	1,895	3,403	468 (0.45)	9	3	7
(%)		(1.84)	(3.30)		(0.009)	(0.003)	(0.007)

表3 先天性副腎過形成症 (21-OHD) マスクリーニング陽性基準

対象者全員に17-OHP直接法の測定を行い、測定結果の95～97パーセンタイルに対して17-OHP抽出法を実施し、以下の区分により判定する
在胎週数区分と体重区分が異なる場合は低いCut-off値により判定する

使用キット「17-OHP D-ELISA 栄研」		(1989年10月から)			
採血時修正在胎週数 (週)	～31	32～35	36～37	38～	
出生時在胎週数 (週)*1	～29	30～34	35～36	37～	
体重 (g)*2	～999	1,000～1,999	2,000～2,499	2,500～	
Cut-off 値 17-OHP 抽出法 (ng/mL 全血)	再採血	7.5	4	2.5	
	精密検査	10	10	10	10

(注) *1 採血日齢が遅いときは参考値

*2 初回採血は出生体重、初回採血および再採血時の採血日齢が遅いときは採血時修正体重

採血時修正体重 (g) = 出生体重 (g) + (採血日齢 - 7) × 20(g)

低体重児の体重増加: 15～25g/day

(～999gは約1ヵ月で、1,000～2,499gは約1週間で出生時体重)

SFD (不当軽量体重児)、LFD (不当重量体重児) では、必ずしもこの基準値に当てはまらないことがあり、適宜判断する
2015年度からは全血値表示とした

2015年度の要精密検査者について

前述したように、2015年度の要精密検査者は12人であった(表4)。診断は、古典型6例、病型不明1例、一過性の高17-OHP血症を含む偽陽性4例、診断未確定1例であった。ただ診断未確定例は、低K血症、高Na血症を認めており、少なくとも古典型21水酸化酵素欠損症とは矛盾するデータとなっており、偽陽性であると考えられる。発見された古典型6例はいずれも1回目検査で陽性になり、日齢4～5日で検体の検査を行っており、早期受診を果たしている。しかしながら、今回日齢8に精査機関を受診したにもかかわらず、受診時の血液検査でNa 121mEq/L、K 10.1mEq/Lと著明な電解質異常を認めた症例が報告された。われわれの施設でも過去に日齢11で受診時のKが11.1mEq/L、静脈ライン確保中に心室性頻拍になった児を経験している。こうした事例は、まれではあるものの、著明な高K血症を生後1週～10日程度で来し得ることを示しており、万全を期するためには、生後1週以内で17-OHP値が判定できることの必要性を示唆している。また性別判定に関しては、スクリーニング当時性別判定不能であった例が1例あり、出生の外性器男性化に伴う性別判定困難女児例であった。

本年度は、全体では要精密検査患者12例のうち実際の患者(7例)が占めた割合(陽性適中率)は58%

であり、この率は例年と比較しても高い数値であった(表1)。

また、adrenal crisisを来す可能性のある古典型7例のうち1例を除き、日齢10までに専門医療機関で精査されていた。1例は、理由不明であるが、精査まで13日かかっていた。年始間もないところでの出生ということもあり、連携がスムーズでなかった可能性はある。いずれにしろ、スクリーニングと各医療施設とはおおむね迅速な連携がとれていると考えられるものの、先のように早期より著明な高K血症を来すものもあり、迅速な精査機関受診での検査、治療開始の必要性について、今後も引き続き注意喚起が必要であると考ええる。

以上、これらの調査結果は、CAHスクリーニングの目的である塩喪失によるadrenal crisisの予防という観点に沿ってその役割を果たしていると考えられた。

また、この場を借りて、追跡調査にご協力くださった先生方に厚く御礼を申し上げます。

2015年度のCAHスクリーニングを振り返って

[1] 低出生体重児(出生体重2,000g未満)の扱いについて

以前より新生児スクリーニング検査において、低出生体重児で2回採血し検査することの有用性につ

表4 要精密検査者

(2015年度)

No.	体重 (g)	週数	検査回数	採血日齢	17OHP (D)	17OHP (E)	性別	精査時日齢	17-OHP (ng/mL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	副腎不全症状	男性化症状	診断	備考
548	2,328	38	2	9	100.0以上	236.8	女	0	335	140	5.6	107	なし	あり	CAH (SL or SV)	
549	3,316	40	1	4	100.0以上	90	男	8	248	132	6.7	97	あり	あり	CAH(SL)	
550	3,730	40	1	5	100.0以上	78.6	未定	7	263	130	6.8	93	あり	あり	CAH(SL)	
551	2,365	34	1	5	100.0以上	160.6	男	10		136	5.8	104	あり	なし	CAH(SL)	尿中ステロイドプロファイルで判定
552	3,446	39	1	5	100.0以上	99	男	8	99	121	10.1	94	あり	あり	CAH(SL)	高K血症に対しイオン交換樹脂を使用
553	2,620	37	1	4	100.0以上	88	男	13	726	121	8.0	89	あり	あり	CAH(SL)	
554	2,740	40	1	4	100.0以上	169.1	男	6	316	137	5.7	103	あり	あり	CAH(SL)	
555	2,336	34	1	5	31.8	13.9	女								偽陽性	
556	1,828	37	1	5	40.3	10.5	女	97							偽陽性	尿中ステロイドプロファイルで判定
557	2,550	37	3	26	14.8	2.9	女	39	2.1	141	5.7	110	なし	なし	一過性高17OHP血症	
558	2,640	34	3	26	7.1	2.9	女	46	0.9	138	5.8		なし	なし	一過性高17OHP血症	
559	2,076	38	1	282	9.3	3.5	男	281		147	2.9	130	あり	なし	診断未確定	

(注) SL:塩喪失型
SV:単純男性型

いて報告されており、その指針が日本マススクリーニング学会から出されていたが、2004年には現状の医療を鑑みた形で若干修正が加えられたものが日本未熟児新生児学会から発表された。その内容は、出生体重が2,000g未満の児は通常のスクリーニングの採血を行った後に、①生後1ヵ月、②体重が2,500gに達した時、③医療施設を退院する時、のいずれか早い時期で2回目の採血を行うというものである。

本会でもその方針に沿って、出生体重が2,000g未満の児には再採血を施行するよう医療機関に依頼してきた。これを踏まえ2011年度より2,000g未満で出生した児における2回目検査の検体数を資料に加えている(表2)。2015年度は1,895件で、全体の初回検体数に占める割合は1.84%と、昨年とほぼ同様であった。この数字は2,000g未満で出生した児の割合とほぼ一致しており、2011年度以降、本スクリーニングにおいてはおおむね2回目の検査が履行されていると考えられる。

[2] RIA法17-OHP測定中止の問題

2016年版の年報にも記したが、2010年11月から試薬(抗体)の問題に伴い、SRLや三菱などが受託

していたRIA法を用いた17-OHPの測定ができない状態が続いている。これは17-OHPの測定自体は保険収載されているものの、薬事承認されたキットが入手できなくなったために保険請求ができなくなっているためである。現在は、代替として一部の検査会社においてELISA法を用いた測定を行っているが、現時点(2016年12月8日)では保険収載されたとの情報はまだない。今後早期での保険請求再開可能になることが望まれる。

[3] 結果表示について

本会では17-OHPの結果表示を、一般的な検査会社などで行われる内分泌学的検査結果に合わせて血清表示にしていたが、他機関と統一性をもたせるために、2015年度より全血表示とした。現在のところ、それらによると思われる大きな混乱はなく経過しており、今後も全血表示で検査結果を表示していく予定である。

以上、簡単ではあるが、2015年度先天性副腎過形成(CAH)の新生児マススクリーニングについて報告した。

新生児スクリーニングで発見された 成人フェニルケトン尿症の長期追跡 —東京都予防医学協会小児スクリーニング科の関わり—

大和田 操

東京都予防医学協会代謝病研究部長

はじめに

特定の一对の遺伝子に変化(遺伝子変異)が存在するためにさまざまな症状を呈する先天性の疾患は先天性代謝異常症(inborn errors of metabolism: IEM)というカテゴリーに分類され、その種類は千種類以上に及ぶと報告されており、このような“IEM”の一部の疾患は、早期治療によって症状を予防することが可能である。治療可能なIEMに対して、いまだ症状が出現していない新生児期にこれを発見する試みを「新生児スクリーニング」と呼んでおり、日本でも、すべての新生児に対して「先天性代謝異常症等の新生児マス・スクリーニング」を公費で行うことが1977(昭和52)年から開始され、今日に至っている。このスクリーニングの対象疾患の中では、内分泌疾患に

属する先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎皮質過形成症に次いで、先天性アミノ酸代謝異常症に属するフェニルケトン尿症(phenylketonuria: PKU)が多く発見され、その発見率は年間約1/59,000であることが明らかにされている。東京都予防医学協会(以下、本会)小児スクリーニング科は、公費による新生児スクリーニング開始当初からこの検査に関わり、東京地区で出生する新生児の検査を担当しており、表1に示すような検査方法でこれまでスクリーニングを行ってきた。そして、1977年度から2014(平成26)年度の間PKUおよびその軽症型である高フェニルアラニン血症(hyperphenylalaninemia: HPA)が疑われる新生児102人の精密検査を行って、表2に示すように50人のPKU/HPAおよび3人の類縁疾患を発見

表1 血中フェニルアラニン分析法の推移と担当者
(東京都予防医学協会小児スクリーニング科)

ろ紙血分析			血清分析		
測定方法	実施年度	担当者	測定方法	実施年度	担当者
Guthrie法	1977～2002	鈴木健 穴澤昭 笹島薫	アミノ酸自動分析法	1977～現在	鈴木健 穴澤昭 渡辺和宏 長谷川智美
高速液体クロマトグラフィー法	2002～現在	笹島薫 加藤ゆかり 間下充子	タンデムマススペクトロメトリー法	2002～現在	石毛信之 藤川研人 渡辺和宏 長谷川智美
タンデムマススペクトロメトリー法	2005～現在	石毛信之 藤川研人 渡辺和宏 長谷川智美			

した。この結果は、2016年開催の第58回日本先天代謝異常学会総会において本会の石毛信之が報告した。

また、日本のPKU患者団体である「PKU親の会・関東」に所属するPKU児の中で、駿河台日本大学病院小児科および本会の保健会館クリニック代謝病外来で経過を追跡しているPKU患者の血中フェニアラニン(Phe)濃度測定も、表1の方法で1970年代から現在に至るまで本会小児スクリーニング科が継続的に測定し、PKUの治療にも協力し報告してきた。

そこで本年度は、われわれがこれまで関わってきたPKU患者の成人後の状況について紹介したい。

対象と調査方法

「PKU親の会・関東」に所属し、20歳時に励ましの賞を受賞されたPKU/HPAの方々47人に、表3に示すような内容の「2015年現在の治療状況」に関する調査を行った。また、Phe水酸化酵素障害症の分類は、

表2 東京都予防医学協会小児スクリーニング科におけるPKUスクリーニング成績

精密検査対象者102人の 初回Phe濃度による分類	(1977~2014年度)	
	グループA (初回Phe値10mg/dL以上)	グループB (Phe値10mg/dL未満)
症例数	38例	64例
古典型PKU	31例	0
中間型および軽症型PKU	4例	7例
軽症型HPA	3例	5例
PTPS欠損症*	0	3例
合計	38例(偽陽性者0例)	15例(偽陽性者49例)

(注)* Phe水酸化酵素の補酵素の異常に基づく高Phe血症

表3 2015年現在の食事に関するアンケート調査票

I. 食事療法継続の有無		
1. 治療ミルク、A-1、MP-11などの摂取を続けている		
2. たんぱく質制限を行っているが治療乳は中止している		
3. 普通食を摂取している		
II. 治療乳等の摂取量		
1. Phe除去ミルク摂取 _____ g/日		
2. A-1(雪印メグミルク)摂取量 _____ g/日		
3. MP-11(森永乳業)摂取量 _____ g/日		
III. 食事からのPhe摂取量		
1. 500mg/日前後	2. 750mg/日前後	3. 1,000mg/日前後
4. 1,250mg/日前後	5. 1,500mg/日前後	6. 2,000mg/日以上
IV. 市販の低蛋白食品の使用(低蛋白米、でんぶんスパゲティ、低たんぱくうどんなど)		
1. あり		
2. なし		
V. 2015~2016年の血中Phe濃度(ろ紙血または血清)		
_____ mg/dL前後		

表4に示す新しい分類(NIH, 2014)に準じた。なお、PKUでないヒトの血中Phe濃度は2mg/dL以下であるのに対し、PKU、HPAでは高値を示すが(表4)、日本における15歳以後のPKUの血中Phe維持濃度について、特殊ミルク共同安全開発委員会とPKU治療指針改定委員会は1995年に第1次改定として15mg/dL以下、2012年には第2次改定として10mg/dL以下に維持するように勧告している。

調査結果

[1] アンケート回収率と回答者の病型

Phe水酸化酵素障害症47人中、41人の方から回答をいただき、アンケート回収率は87%と高率であった。

診断時の血中Phe値、診断後の治療経過の状況などから41人の方々の病型を評価した結果を表5に示す。古典的PKUと診断した28人中14人では診断時の血中Phe値が得られており、表4の分類にしたがって

血中Phe値が20mg/dL以上の方を古典的PKUと判定した。残る14例では、診断時のPhe値を得られなかったものの、病歴と治療経過から古典型と判定した。

また、新分類で中間型PKUに分類された例が6例、軽症型が3例で、1例は診断時の血中Phe値が10mg/dLと低く、2015年時にはPhe摂取量が2,000mg/day以上であるのに血中Phe値は4.5mg/dLであったため、hyperphenylalaninemia gray zoneと判定した。また病型不明でunknownとした3例は他府県の例であり、PKU親の会・関東に所属しており、この賞を受賞しているものの、診断時の詳細が不明であるのでunknownと記載した。

[2] 2015年度における治療状況

41例から得られた回答の要約を表6に示す。

(1) Phe 摂取制限食治療の有無

現在までPhe摂取制限治療を継続している例は41例中38例に及び、35例が現在までPhe除去PKU治療ミルクを摂取し、3例では治療ミルクは使用していないが、低たんぱく食によってPhe摂取制限を行っていた。PKUの食事療法では、Pheを除去し、その他のアミノ酸のすべてを混合したたんぱく質代替物で作製したPKU治療ミルクを使用することが基本である。しかし、PKU治療ミルクに含まれる「たんぱく質代替物の濃度」は製品100g中15gと低いため、年長・成人PKUでは1日のたんぱく質必要量を満たすためには多量の摂取が必要となる。そこで、たんぱく質濃度の高い代替物として、Phe除去アミノ酸混合物(A1, 雪印メグミルク)、低Pheペプチド(MP-11, 森永乳業)が供給されており、22例ではそれらを併用していた。

(2) Phe 摂取量

「日本人の食事摂取基準2010年」によれば、19～29歳男子では1日70g、女子では55gのたんぱく質摂取が推奨されているが、大部分の青年たちは70～80g

表4 フェニルアラニン水酸化酵素障害症の分類 (2014, NIHによる)

分類 (下段日本語)	診断時の最高血中Phe値： μmol/L (mg/dL)
Classical phenylketonuria (PKU) (古典型PKU)	1,200 (20) 以上
Moderate PKU (中間型PKU)	900～1,200 (15～20)
Mild PKU (軽症型PKU)	600～900 (10～15)
Mild Phe hydroxylase deficiency (HPA) gray zone (軽症型HPA)	360～600 (6～10)
PAH deficiency not requiring treatment (mild HPA-NT) 治療不要のPAH障害	120～360 (2～6)

(注) * PAH障害を有さない個体の血中Phe値：120 μmol/L (2mg/dL) 以下

表5 対象41例の病型

分類	例数	診断根拠	診断時の血中Phe値 (mg/dL)
Classical PKU	14	診断時の血中Phe値	20.5～51.77
Classical PKU	14	臨床経過から	記載なし
Moderate PKU	6	診断時の血中Phe値	17.3～18.91
Mild PKU	3	診断時の血中Phe値	11.75～13.4
Mild HPA gray zone	1	診断時の血中Phe値	5～6
Unknown	3		記載なし

のたんぱく質を摂取しており、それに含まれるPhe量は3,500～4,000mgと計算される。それに対して今回調査したPKU青年たちの1日のPhe摂取量は表6

表6 成人PKU 41人の2015年における食事療法

4-1) 2015年における治療状況	
1) PKU治療ミルクを使用した食事療法を継続している	: 35例
2) 低たんぱく食摂取のみを行っている	: 3例
3) 食事療法は行っていない	: 3例
4-2) PKU治療用のたんぱく質代替物の使用	
・ PKU治療乳摂取量 (g/日) : 35例	
50g前後	: 4例
160～200g	: 3例
75～100g	: 9例
200g以上	: 3例
110～150g	: 14例
量の記載なし	: 2例
・ 治療ミルク以外の低Pheたんぱく質代替物の併用 : 22例	
MP-11 (森永)	: 19例
A1 (雪印)	: 3例
4-3) Phe摂取量 (mg/日)	
500mg	: 4例
1,000mg前後	: 6例
500～750mg	: 3例
1,500mg前後	: 5例
750mg前後	: 8例
2,000mg前後	: 9例
750～1,000mg	: 1例
2,500mg	: 1例
不明 (計算していない)	: 2例
制限なし	: 2例

表7 2015年の血中Phe値

10mg/dL 以下：16例
11～15mg/dL：12例
15～20mg/dL：7例
記載なし：3例
“高い”とのみ記載：3例

に示すように500～1,000mg, 多くても2,000mgとかなり低く, 厳しいたんぱく質摂取制限が示され, ほとんどの方々がPhe摂取量について正しく理解していた。

[3] 2015年における血中Phe濃度

表7に示すように, 2015年における血中Phe値については, 38人から回答をいただいた。そのうちの3人は「高い」とのみの回答であったが, 35人は実際の数値を記載していた。そのうちの16人では, 2012年の改定における15歳以後の血中Phe値維持基準10mg/dL以内に保たれており, 12人では1995年度の改定における基準15mg/dL以下であった。

考察

PKU親の会・関東に所属し, 20歳の時点でPhe摂取制限食治療を継続していた47人のPKU/HPAの方々を対象に, 2015年度における食事の状況を調査した結果を報告した。アンケート調査を依頼した2015年1月における対象者の年齢は, 21歳から36歳に分布しており, 最年長の方は成人してから16年にわたって食事療法を継続していることになる。そして, 回答をいただいた方々が, 何らかの方法でPhe摂取を低めようとの努力をなさっており, PKU治療に関する考えを記載していただいた多くの方々の感想文にも, この方々の食事療法に対する前向きな姿勢が随所に述べられている。

Phe摂取制限食による治療法が報告されて60年余が経過した今日に至っても, PKUの根治療法は開発されておらず, 2014年の米国国立衛生研究所(NIH)

の論文でも食事療法の必要性が述べられており, 積極的にPhe摂取制限食を受容しているPKU親の会・関東の会員の方々の姿勢は, 後輩の新生児マスキリーニング発見患児にとって大きな支えになると考える。

むすび

今回アンケート調査を依頼した成人PKU/HPAの方々, 「先天性代謝異常症等の新生児マスキリーニング」がすべての新生児に対して公費によって行われるようになった1977年以降に発見された方々であり, ご両親が「PKU親の会・関東」に所属されている方々である。わが国で新生児マスキリーニングが開始されて30周年を迎えた2007年, 当時, (財)東京都予防医学協会理事長であった北川照男博士が, 成人し, 医療助成が打ち切られた後も健康保険診療で食事療法を継続しているPKU等の対象疾患の方々にご褒美として差し上げたのが, 励ましの賞「東京都予防医学協会賞」である。この賞は, PKU他の小児慢性疾患が厚生労働省から「難病」に指定され, 成人後も医療助成の対象となったため, 2015年をもって発展的に解消されたが, それまでに51人の方々が受賞された。そこで, この賞の選考委員会のメンバーは, 受賞された方々の現在の状況を伺うべく2015年1月にアンケート調査をお願いした次第である。その結果, 90%近い方から回答をいただき, さらに, 多くの方からご意見もいただいたので, 2016年11月, これらを小冊子として上梓した。

本稿では, (公財)東京都予防医学協会小児スクリーニング科の長年にわたる「先天性代謝異常症等の新生児マスキリーニング」の仕事の一部として, この概略を紹介させていただいた。

なお, 筆者らのPKUに関する報告は, これまでの東京都予防医学協会年報に度々掲載されているので, 詳細はそれらを参照していただきたい。